



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Canakinumab: un anticuerpo monoclonal prometedor en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

*Canakinumab: a promising monoclonal antibody in the treatment of cardiovascular diseases*Fernando Manzur, MD., FACC.^(1,2); Carlos Moneriz, MD.⁽¹⁾

Cartagena, Colombia.

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β totalmente humano desarrollado por Novartis, cuyo mecanismo de acción se basa en la neutralización de la señalización IL-1 β , lo cual conduce a la supresión de la inflamación en pacientes con trastornos de origen autoinmune. La IL-1 β actúa como un mediador de la respuesta inmune periférica durante la infección y la inflamación. Mediante la unión antígeno-anticuerpo el canakinumab inhibe la acción de la IL-1 β evitando sus efectos pro-inflamatorios. En la actualidad, está en evaluación como un nuevo posible agente dirigido frente a la IL-1 β , con el objetivo de reducir la tasa de eventos cardiovasculares y la diabetes de aparición reciente (estudio CANTOS).

PALABRAS CLAVE: factores de riesgo cardiovascular, biomarcadores, diagnóstico.

Canakinumab is a totally human monoclonal antibody anti-IL-1 β developed by Novartis, whose mode of action is based on the neutralization of IL-1 β signaling, which leads to suppression of inflammation in patients with autoimmune disorders. The IL-1 β acts as a mediator of the peripheral immune response during infection and inflammation. By the antigen-antibody binding, canakinumab inhibits the action of IL-1 β avoiding its pro-inflammatory effects. Currently, it is being evaluated as a new possible agent directed against IL-1 β , with the goal of reducing the rate of cardiovascular events and new onset diabetes (study CANTOS).

KEYWORDS: cardiovascular risk factors, biomarkers, diagnosis.

Rev Colomb Cardiol 2013; 20(1): 33-39.

Introducción

El canakinumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado desarrollado por Novartis Pharma, es un fármaco biotecnológico anti-interleuquina-1 β (IL-1 β) que pertenece al isotipo IgG1/k (1) y que ha sido utilizado en el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS, del inglés cryopyrin-associated periodic syndromes) (2-5). Los CAPS son

un conjunto de síndromes autoinflamatorios de muy baja prevalencia, que presentan herencia autosómica dominante, incluyendo entidades como el síndrome de Muckle-Wells (MWS) (6), el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS, del inglés familial cold induced autoinflammatory syndrome), y la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID, del inglés neonatal onset multisystem inflammatory disease) también conocida como CINCA (chronic, infantile neurological, cutaneous, articular syndrome) (7, 8).

Este fármaco ha sido designado como medicamento huérfano por la FDA (US Food and Drug Administration) y por la EMEA (European Medicines Agency) y en junio de 2009 la primera de estas entidades lo aprobó para el tratamiento de dos formas de CAPS: el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el FACS (1). El producto fue

(1) Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

(2) Nuevo Hospital Bocagrande. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Dr. Fernando Manzur, Cartagena, Colombia. Correo electrónico: fmanzur1954@hotmail.com. Dr. Carlos Moneriz, Cartagena, Colombia. Correo electrónico: cmonerizpretel@yahoo.com

Recibido: 04/05/2012. Aceptado: 21/08/2012.

aprobado en Suiza para estas formas de CAPS en julio de 2009, así como para la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) (1, 9-14).

Estos síndromes cursan con una actividad excesiva de la criopirina y el incremento consiguiente en la producción de IL-1 β . La proteína criopirina contiene un dominio N-terminal pirina y tiene un papel importante en la regulación del ensamblaje del inflamasoma, un grupo de proteínas intracelulares que cuando se agrupan favorecen la activación de IL-1 β . Las mutaciones en la criopirina están asociadas con activación aumentada de la caspasa-1, la enzima que cataliza la escisión del precursor de IL-1 β (Pro-IL-1 β), para generar IL-1 β activa en exceso (8, 15, 16).

Mecanismo de acción del canakinumab

El canakinumab se une a la IL-1 β y bloquea la interacción de esta citoquina con sus receptores tipos I y II. La señalización de la IL-1 está controlada por un complejo

de proteínas citoplásmicas denominado inflamasoma, el cual favorece la maduración y secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β y la IL-18. El inflamasoma relacionado con la criopirina o NLRP3 (nucleotide-binding leucine-rich repeat-containing pyrin receptor 3) es el mejor estudiado hasta la fecha. Se compone de la proteína NLRP3 junto con ASC (apoptosis-associated speck-like proteina), procaspasa 1, y en algunos casos, cardinal. El receptor NLRP3 puede ser activado por diversos agentes, tales como microorganismos patógenos, ATP extracelular, sílice, asbesto inhalado y factores de estrés y, de forma endógena, por cristales de urato monosódico (17).

Estas señales de estímulo entran en monocitos y macrófagos activando la proteína NLRP3, la cual se despliega y se ensambla con los otros componentes proteicos del inflamasoma (Figura 1). Esta oligomerización induce la escisión de procaspasa 1 para formar la caspasa 1 activa, que a su vez escinde a la pro-IL-1 β para producir IL-1 β , la cual es liberada de las células (18). La IL-1 β es una citoquina proinflamatoria que se produce prin-

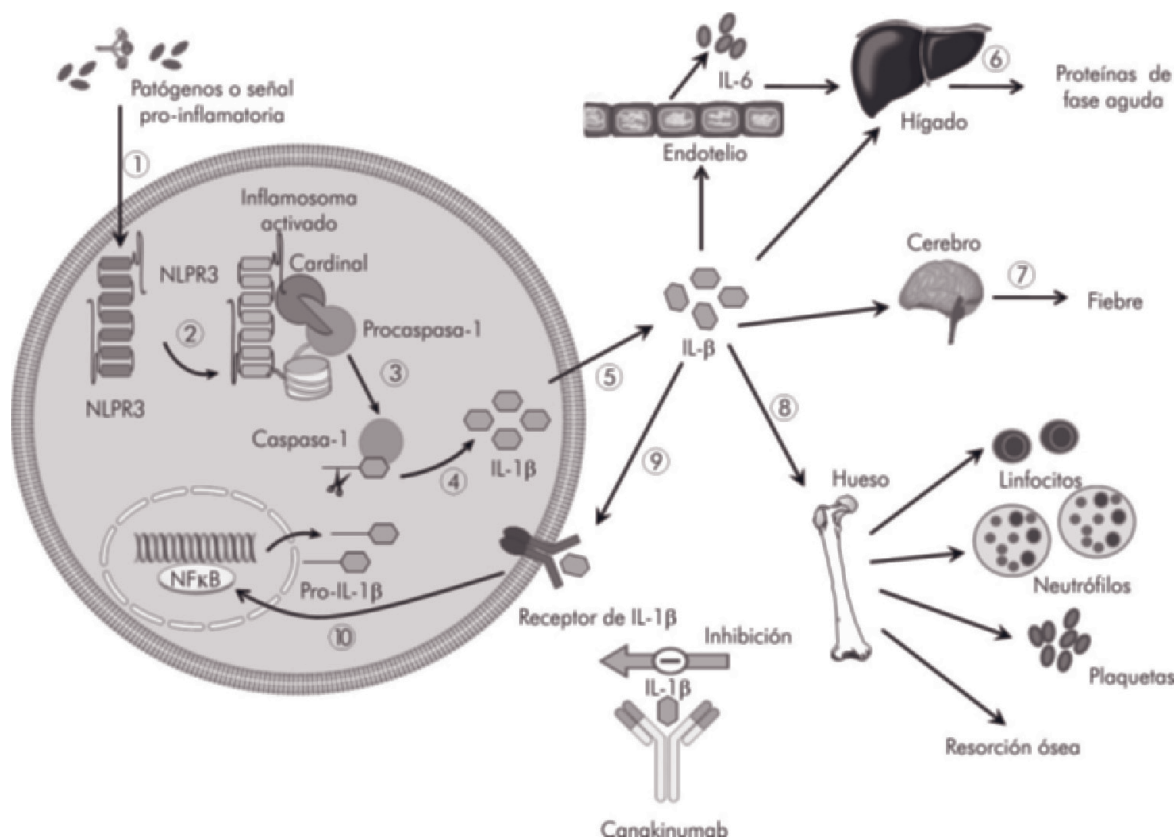


Figura 1. Señalización de la IL-1 β y acción del canakinumab. El inflamasoma NLRP3 activo estimula la conversión de procaspasa-1 en caspasa-1, que escinde la pro-IL-1 β para convertirse en IL-1 β . Al liberarse, esta última actúa sobre diferentes órganos y tejidos (etapas 1-10). El canakinumab, un anticuerpo monoclonal, se une con alta afinidad a su antígeno, inhibiendo la señalización intracelular de la IL-1 β . Rediseñada de Lachmann et al. 2011.

principalmente en las células mieloides y que tiene efectos pleiotrópicos. Su síntesis y liberación está regulada por el antagonista del receptor IL-1 (IL-1Ra), un antagonista de la IL-1 β y la IL-1 β . La unión de IL-1 β a su receptor de IL-1R tipo I (IL-1RI) conduce a la señalización intracelular y la transcripción de otros genes proinflamatorios, de ahí que la desregulación de la producción de IL-1 β conlleve consecuencias patológicas (19-21).

La IL-1 β liberada de la célula provoca respuestas inflamatorias, incluyendo:

- Estimulación de la producción y liberación de las proteínas de fase aguda del hígado por efecto directo sobre éste o mediante la estimulación de la producción de IL-6 a partir de células endoteliales.
- Acción sobre el hipotálamo para inducir fiebre y sensibilización al dolor.
- Acción sobre el hueso para inducir resorción ósea y rotura del cartílago, que induce la producción y activación de linfocitos, neutrófilos y plaquetas.

IL-1 β también actúa vía realimentación positiva para inducir la producción adicional de IL-1 β por unión a receptores en monocitos y macrófagos que inducen la activación de las vías de señalización de NF- κ B, dando lugar a la regulación de la transcripción del ARNm de IL-1 β y al aumento de la producción de pro IL-1 β (Figura 1) (18, 22). Mediante la unión antígeno-anticuerpo, el canakinumab inhibe la acción de la IL-1 β evitando sus efectos pro-inflamatorios.

La IL-1 y sus efectos proinflamatorios

La interleuquina-1 (IL-1) consta de un grupo de citoquinas que activan la expresión de varios genes pro-inflamatorios. Hay dos receptores de IL-1: receptor tipo 1 de IL-1 (IL-1RI) y receptor tipo 2 de IL-1 (IL-1RII). Los genes de la familia de la IL-1 codifican tres proteínas principales: la IL-1 α y la IL-1 β (que ejercen efectos pleiotrópicos proinflamatorios en una variedad de células mediante la unión al receptor de IL-1 tipo I) y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra; un inhibidor endógeno que inhibe competitivamente la unión de las IL-1 α y β al receptor de IL-1 tipo I). El balance de los efectos pro y anti-inflamatorios mediados a través de la IL-1 y la IL-1Ra también depende del receptor de IL-1 tipo II que actúa como un "receptor señuelo" y no genera transducción de señal intracelular (23, 24). Diversas observaciones clínicas apoyan el concepto de que el balance neto de la actividad inflamatoria influenciado por los niveles relativos de la IL-1 y la IL-1Ra, pueden

contribuir a enfermedad humana (Figura 2) (25). Tras la unión de la IL-1 a IL-1RI, un segundo receptor denominado proteína accesoria del receptor IL-1 (IL-1RAcP) se recluta en la membrana celular para formar un complejo de unión de alta afinidad que conduce a la señalización intracelular (1, 26).

La IL-1 β actúa como un mediador de la respuesta inmune periférica durante la infección y la inflamación (27). Esta citoquina fue descrita al principio como un pirógeno leucocitario, y puede mediar los síntomas de fiebre, fatiga, dolor y artritis, así como las respuestas hepáticas de fase aguda, incluyendo la síntesis de la proteína C reactiva (PCR) y la proteína amiloide A sérica (SAA) (28).

Interleuquina-1 y aterotrombosis

Aunque muchos tipos de células pueden producir miembros de la familia de la IL-1, son los monocitos, macrófagos y células de la placa aterosclerótica los que producen la mayor parte de la IL-1 β (22). Evidencias experimentales acumuladas durante los últimos veinticinco años han demostrado la implicación de la IL-1 en los procesos aterotrombóticos (25). La placa aterosclerótica humana contiene tanto a la IL-1 β como a la IL-1Ra, y el balance no regulado entre citoquinas pro y anti-inflamatorias es un factor determinante en la patogénesis de la enfermedad (29-31).

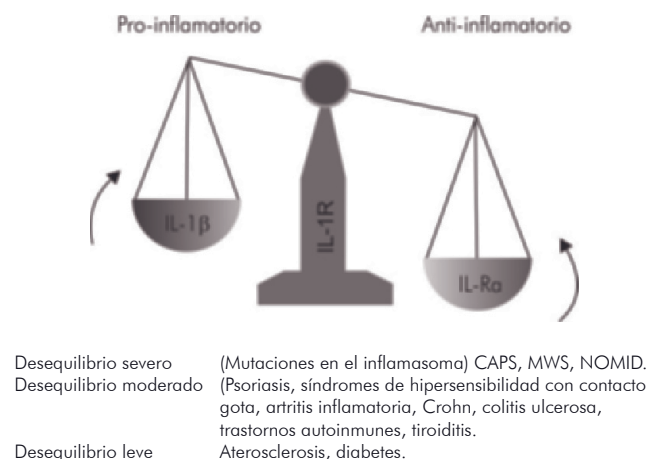


Figura 2. Equilibrio de la IL-1 β y su contribución en enfermedad humana. IL-1 β : Interleuquina-1 β ; IL-1Ra: antagonista del receptor de IL-1; IL-1R: receptor de IL-1. CAPS: síndromes periódicos asociados a la criopirina, MWS: síndrome de Muckle-Wells; NOMID: enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria. Adaptada de Ridker et al. 2011.

Además, estudios recientes han demostrado que para la activación de la IL-1 β , el inflamasoma NLRP3 no sólo responde frente a bacterias, cristales de ácido úrico y cristales de pirofosfato, sino también a cristales de colesterol y mínimamente al colesterol LDL modificado (17, 32). Los cristales de colesterol que abundan en las lesiones ateroscleróticas, aumentan la secreción de IL-1 β mediante la activación de la vía del inflamasoma en macrófagos humanos (17).

La inflamación crónica de la pared arterial es un elemento clave en la patogénesis de la aterosclerosis. Los sitios de desarrollo de la placa aterosclerótica en la pared arterial se caracterizan por la acumulación de colesterol y la infiltración de monocitos de sangre periférica, que gradualmente se diferencian de macrófagos. Una vez activados, los monocitos y macrófagos segregan gran cantidad de citoquinas que promueven la inflamación en la pared arterial (33-35). La aterosclerosis se asocia con la activación de procesos inflamatorios y con aumento sistémico de moléculas proinflamatorias como la IL-1, la IL-6, el TNF y la proteína C-reactiva (36).

La IL-1 β es una potente citoquina pro-aterogénica de la cual se ha demostrado una correlación entre sus niveles en las arterias coronarias ateroscleróticas y la severidad de la enfermedad. El mecanismo sugerido para la activación del receptor NLRP3 por cristales de colesterol, implica la salida de potasio y la liberación de cathepsina B en el citoplasma (Figura 3), con la consiguiente liberación de IL-1 β (17). En consecuencia, la activación del inflamasoma por los cristales de colesterol representa un importante vínculo entre el metabolismo del colesterol y la inflamación en las lesiones ateroscleróticas.

La hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis

La inflamación contribuye en todas las fases del proceso aterotrombótico incluyendo la ruptura de la placa que subyace en muchos eventos isquémicos agudos en la circulación coronaria y cerebral (29). En la actualidad se utiliza como biomarcador inflamatorio la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) para identificar a los individuos con alto riesgo de eventos cardiovasculares, incluso en ausencia de hiperlipidemia y otros factores importantes de riesgo cardiovascular (37).

La hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis se destaca por varias observaciones adicionales. En primer lugar, a pesar de la clara importancia de la lipoproteína de baja densidad (LDL) como un factor de riesgo y la utilidad comprobada de la reducción de LDL como una

modalidad terapéutica, la mitad de todas las infecciones del miocardio y los accidentes cerebro-vasculares se producen en hombres y mujeres aparentemente sanos con promedio o incluso bajos niveles de colesterol. En segundo lugar, en la mayoría de los ensayos realizados hasta la fecha para disminuir los lípidos, la reducción del riesgo relativo de eventos vasculares asociados en la terapia con estatinas ha sido en gran medida independiente de la línea base de los niveles de colesterol LDL (25).

Múltiples estudios de cohorte prospectivos también demuestran la importancia de la PCR-hs como un predictor independiente de riesgo vascular. En otros estudios se demostró también que los niveles bajos de PCR-hs contribuyen a la reducción de los niveles de colesterol LDL (38). Por ejemplo, en un ensayo que comparó atorvastatina con pravastatina, los pacientes que en el tratamiento tenían niveles de la PCR-hs mayores a 2 mg/L, tenían un riesgo sustancialmente mayor de eventos cardiovasculares recurrentes en comparación con aquellos que durante el tratamiento lograron niveles de PCR-hs menores a 2 mg/L (39) (Figura 4). Un enfoque muy prometedor a esta problemática es la inhibición de la IL-1 β , una potente citoquina proinflamatoria que desempeña múltiples funciones en el proceso aterotrombótico.

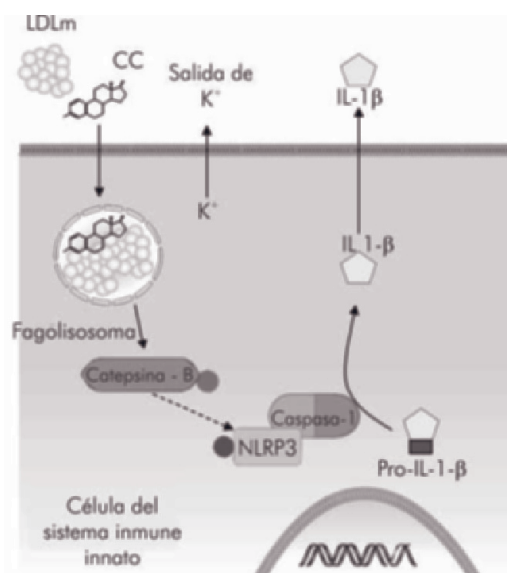


Figura 3. Mecanismo propuesto de los cristales de colesterol para la activación del inflamasoma. Los cristales de colesterol (CC) y LDL modificadas (LDLm) son fagocitados por los macrófagos de la placa aterosclerótica, causando desestabilización lisosomal y liberación de cathepsina B al citoplasma, donde la enzima, indirectamente, activa el inflamasoma NLRP3. La reducción de la concentración intracelular de potasio, también es necesaria para la activación del NLRP3. Rediseñada de Rajamaki et al. 2010.

Efectos cardiacos relacionados con la IL-1

Los niveles circulantes de IL-1 se asocian con la presencia de factores de riesgo cardiacos tradicionales, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo y dislipidemia. Los niveles elevados de IL-1 generan secreción de citoquinas y quimiocinas, aumento de expresión de moléculas de adhesión, activación y proliferación de células endoteliales, activación de macrófagos y aumento de permeabilidad vascular (31). Los pacientes con infarto del miocardio presentan niveles significativamente elevados de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, la IL-6 y el TNF (36). Otros estudios también han demostrado que la inflamación generada en la diabetes tipo 2 está mediada por la liberación de IL-1 β (40, 41).

Los niveles de IL-1 e IL-1Ra son más elevados en pacientes con síndromes coronarios agudos en comparación con pacientes asintomáticos (42). Por otra parte, en los pacientes con infarto del miocardio que cursan con elevación del ST, los niveles elevados de IL-1Ra preceden a los aumentos en los marcadores de necrosis miocárdicas como la troponina y la creatinina kinasa (43).

La IL-1 y otras citoquinas proinflamatorias también están implicadas en la progresión de insuficiencia cardíaca, como consecuencia de sus efectos inotrópicos

negativos y su acción nociva sobre la remodelación del ventrículo izquierdo (44). La IL-1 β estimula la liberación de endotelina-1 y también estimula la actividad de la óxido nítrico sintasa; esta enzima genera óxido nítrico que en unión con el oxígeno aumenta la formación de radicales libres, lo que conduce a estrés, oxidación y disfunción endotelial (17, 31).

Dado el fuerte vínculo entre la IL-1 y la enfermedad arterial coronaria y la experiencia favorable con canakinumab en pacientes con otras patologías inflamatorias, ha crecido el interés en la aplicación del tratamiento anti-IL-1 con canakinumab en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Estudio CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study)

Hoy el canakinumab está siendo estudiado como un nuevo posible agente dirigido frente a la IL-1 β , con el objetivo de reducir la tasa de eventos cardiovasculares y la diabetes de nueva aparición. Dado el papel de la IL-1 β en la aterotrombosis, el uso de inhibidores de la IL-1 β como es el caso del canakinumab, ha generado un interés considerable como un posible método para reducir el riesgo vascular (25).

En pacientes con CAPS, artritis reumatoide y diabetes tipo 2, el canakinumab produce una inhibición rápida y sostenida de la respuesta de fase aguda que resulta en reducciones sustanciales de la PCR y la IL-6. Además, este anticuerpo sólo tiene efectos marginales sobre los niveles de lípidos, y por tanto, proporciona un nuevo método para ensayar directamente la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis por inhibición de la inflamación (25).

El objetivo principal del estudio CANTOS es determinar si el tratamiento prolongado con canakinumab (50, 150 ó 300 mg SC cada tres meses) en comparación con el placebo, reduce la tasa de recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes estables con post-infarto del miocardio que presentan niveles aumentados de PCR-hs (> 2 mg/L) (25). En un esfuerzo multinacional en colaboración con varios países, este estudio trabajará aproximadamente con 17.200 participantes (mayores de 18 años) que se someterán a seguimiento durante un período estimado de hasta cuatro años. El objetivo primario estará orientado a determinar la recurrencia de eventos cardiovasculares mayores, definidos como infarto del miocardio no fatal, ictus no mortal o muerte cardiovascular. El objetivo secundario del estudio CANTOS incluye la determinación de la seguridad y eficacia

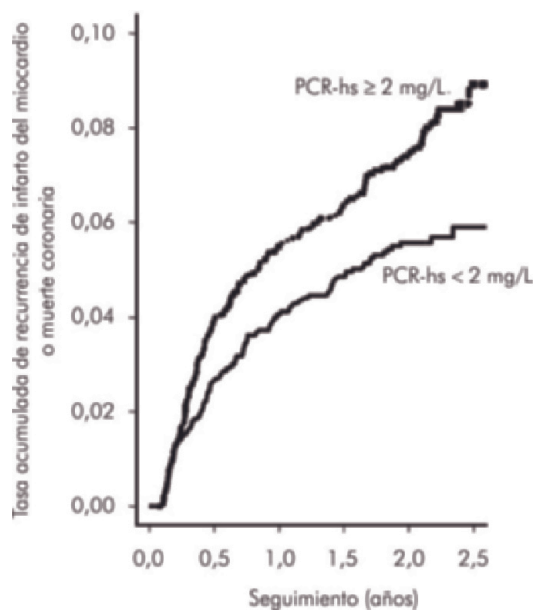


Figura 4. Riesgo de eventos cardiovasculares y su relación con los niveles de PCR-hs. Riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo después de la iniciación del tratamiento con estatinas. PCR-hs: proteína C reactiva ultrasensible. Tomada de Ridker et al. 2011.

de la terapia con canakinumab sobre la mortalidad total en pacientes post-infartados y su relación con otros eventos vasculares, incluyendo la hospitalización por angina inestable con necesidad de revascularización (25). Por otra parte, este estudio también evaluará si canakinumab reduce la incidencia de diabetes de nueva aparición, teniendo como parámetro si posee glicemia en ayunas normal o alterada.

Por último, el CANTOS también abordará el impacto de la inhibición de IL-1 β con canakinumab sobre la incidencia de varias enfermedades clínicas conocidas y su asociación con la inflamación crónica, incluyendo tromboembolismo venoso, fibrilación auricular, trombosis por stent, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y degeneración macular. Adicionalmente, mostrará el impacto de canakinumab sobre los biomarcadores plasmáticos de riesgo cardiovascular y diabetes, así como el efecto de canakinumab en la nefropatía según la evaluación de la excreción urinaria de albúmina-creatinina en pacientes con diabetes tipo 2 o con glicemia alterada en ayunas al inicio del estudio (25).

El estudio CANTOS es patrocinado por Novartis y fue iniciado y diseñado por investigadores en el Centro de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en el *Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School* (Boston), en colaboración con investigadores del laboratorio en mención.

Conclusiones

En la actualidad existen gran variedad de agentes que bloquean la IL-1. En tal aspecto, el canakinumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano, frente a la IL-1 β , ha mostrado su eficacia en el control de los síntomas de enfermos afectados de CAPS y otros procesos autoinflamatorios. Su efecto es rápido y mantenido, y sus propiedades están siendo evaluadas en el tratamiento de enfermedad cardiovascular (estudio CANTOS). De ser positivos los resultados, CANTOS confirmaría la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis, y proporcionaría una nueva terapia basada en la inhibición de citoquinas para la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular y nuevas formas de diabetes.

Bibliografía

- Dhimolea E. Canakinumab. *MAbs* 2010; 2 (1): 3-13.
- Curran MP. Canakinumab: in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *BioDrugs* 2012; 26 (1): 53-9.
- Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (6): R202.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (12): 2095-102.
- Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kizawa T, Kanetaka T, Miyamae T, et al. An approach to the patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS): a new biologic response modifier, canakinumab. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2012; 35 (1): 23-9.
- Mueller SM, Itin P, Haeusermann P. Muckle-Wells syndrome effectively treated with canakinumab: is the recommended dosing schedule mandatory? *Dermatology* 2011; 223 (2): 113-8.
- Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11 (1): 12-20.
- Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics* 2010; 4: 131-8.
- So A, De Meulemeester M, Pikhak A, Yucel AE, Richard D, Murphy V, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (10): 3064-76.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovinsky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (7): 1264-71.
- Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, Beaulieu A, Sebba A, Krammer G, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1 β monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 153.
- Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (7): 1347-8.
- Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (2): 557-67.
- Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhak A, Yucel AE, Richard D, Murphy V, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (2): R53.
- Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (1): R34.
- Ogura Y, Sutterwala FS, Flavell RA. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. *Cell* 2006; 126 (4): 659-62.
- Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, Valimäki E, Matikainen S, Kovanen PT, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010; 5 (7): e11765.
- Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (2): 314-24.
- Fabreguet I, So A. Canakinumab: a promising treatment in rheumatology. *Rev Med Suisse* 2012; 8 (323): 57-60.
- Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome - a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355 (7): 730-2.
- Kingsbury SR, Conaghan PG, McDermott MF. The role of the NLRP3 inflammasome in gout. *J Inflamm Res* 2011; 4: 39-49.
- Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: too big to miss. *J Clin Invest* 2009; 119 (12): 3502-11.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 519-50.
- Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 343 (10): 732-4.
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162 (4): 597-605.

26. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev* 2009; 60 (1): 57-64.
27. Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4 (4): 378-85.
28. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, et al. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med* 2009; 206 (5): 1029-36.
29. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (23): 2129-38.
30. Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med* 2009; 360 (23): 2467-70.
31. Fearon WF, Fearon DT. Inflammation and cardiovascular disease: role of the interleukin-1 receptor antagonist. *Circulation* 2008; 117 (20): 2577-9.
32. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464 (7293): 1357-61.
33. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 165-97.
34. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86 (2): 515-81.
35. Abela GS, Aziz K, Vedre A, Pathak DR, Talbott JD, Dejong J. Effect of cholesterol crystals on plaques and intima in arteries of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103 (7): 959-68.
36. Vicenova B, Vopalensky V, Burysek L, Pospisek M. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases. *Physiol Res* 2009; 58 (4): 481-98.
37. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (21): 2129-38.
38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195-207.
39. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20-8.
40. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (2): 98-107.
41. Donath MY. Inflammation as a sensor of metabolic stress in obesity and type 2 diabetes. *Endocrinology* 2011; 152 (11): 4005-6.
42. Kastrati A, Koch W, Berger PB, Mehilli J, Stephenson K, Neumann FJ, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (7): 2168-73.
43. Patti G, D'Ambrosio A, Dobrina A, Dicunzio G, Giansante C, Fiotti N, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: a sensitive marker of instability in patients with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14 (2): 139-43.
44. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002; 91 (11): 988-98.